UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 82

SUR LE VIRILISME CHEZ LA FILLE IMPUBÈRE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 mars 1945

PAR

Roger-Jacques-Joseph BONDONNY

PHARMACIEN

EX-PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LAURÉAT DE LA FACULTÉ (MÉDAILLE D'OR)

EX-INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX

Né à Tulle (Corrèze), le 14 mars 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. LOUBAT, professeur..... *Président*

DUBREUIL, professeur..... *Juges*

DARGET, professeur..... *Juges*

MASSÉ, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

BONDONNY (Roger-Jacques-Joseph)

Sur le virilisme chez la fille impubère. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 52 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 82.)

BONDONNY (Roger-Jacques-Joseph)

Sur le virilisme chez la fille impubère. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 52 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 82.)

BONDONNY (Roger-Jacques-Joseph)

Sur le virilisme chez la fille impubère. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 52 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 82.)

BONDONNY (Roger-Jacques-Joseph)

Sur le virilisme chez la fille impubère. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 52 p., planche.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 82.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 82

SUR LE VIRILISME CHEZ LA FILLE IMPUBÈRE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 23 mars 1945

PAR

Roger-Jacques-Joseph BONDONNY

PHARMACIEN

EX-PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LAURÉAT DE LA FACULTÉ (MÉDAILLE D'OR)

EX-INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DES HÔPITAUX

Né à Tulle (Corrèze), le 14 mars 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. LOUBAT, professeur..... *Président*

DUBREUIL, professeur.....

DARGET, professeur..... *Juges*

MASSÉ, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Clinique médicale des maladies des enfants	N...
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et deontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	N...
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / N... / N... / FONTAN / BROUSTET / N... / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...

	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE, A MON PÈRE, A MA SŒUR

A MA FEMME ET A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A LA MÉMOIRE DE MON AMI

LE DOCTEUR R. PERSONNE DE LACHAUD

A MES AMIS, LES DOCTEURS CASTETS, LÉGER

ET DEMANGE Que je remercie en particulier pour l'aide qu'il m'a apportée par ses connaissances approfondies de l'hormonologie théorique et pratique.

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MASSÉ

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DARGET

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES VOIES URINAIRES

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Dont la paternelle bienveillance nous a suivi et aidé depuis le début de nos études médicales.
Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre tout particulier attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DUBREUIL

PROFESSEUR D'ANATOMIE GÉNÉRALE ET HISTOLOGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous avons souvent eu recours à votre toujours affable obligeance et nous vous devons encore l'étude de la pièce opératoire de notre cas clinique.
Veuillez croire à nos sentiments respectueux et dévoués,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LOUBAT

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE INFANTILE
ET ORTHOPÉDIE

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MEMBRE ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

MON CHER MAÎTRE,

Nous vous remercions d'avoir bien voulu présider à ce modeste travail.

Veuillez accepter notre déférente reconnaissance.

SUR LE VIRILISME CHEZ LA FILLE IMPUBÈRE

INTRODUCTION

Le problème de la détermination du sexe a toujours intrigué la curiosité humaine. L'apparition spontanée, intercalés dans une lignée humaine, d'êtres étranges, porteurs à la fois d'attributs mâles et femelles et que les anciens ont nommés hermaphrodites, a constitué en plus une énigme profonde dont la science moderne commence à lever le voile. Ces enfants du dieu Mercure et de la déesse Vénus, dont la sculpture antique nous a laissé quelques représentations stylisées, n'ont jamais eu la perfection que la légende leur a attribuée. Il s'agit, dans la plupart des cas, de malformations génitales plus ou moins prononcées, rendant généralement les sujets qui en sont porteurs incapables d'un rôle sexuel au cours de leur existence.

Il est coutume de distinguer les hermaphrodites vrais ou intersexuels des pseudo-hermaphrodites :

— Les premiers, qui sont rares, sont porteurs, en dehors des caractères sexuels externes modifiés, de gonades différenciées, d'un ovotestis en général, c'est-à-dire d'un ovaire et d'un testicule, d'activités fonctionnelles parfois normales.

— Les pseudo-hermaphrodites, beaucoup plus nombreux, dont les caractères sexuels passent sans transition de l'être normal au type voisin de l'intersexuel, sont des sujets primitivement fixés dans un sexe bien déterminé, généra-

lement féminin, qui présentent en un moment quelconque de leur existence, même fœtale, des caractères plus ou moins accusés du sexe opposé. On les classe habituellement en androgynoïdes, ou hommes à forme de femme, et en gynandroïdes, plus fréquents, ou femmes à forme d'homme.

La science peut actuellement expliquer de telles anomalies naturelles. A ces anomalies il paraît exister deux grands ordres de causes dont on ne peut dire encore s'ils sont nettement séparés ou étroitement liés : des causes génétiques, d'origine chromosomiale, qui seraient plutôt responsables de l'hermaphrodisme vrai, et des causes hormonales dont l'étude est récente et qui paraissent jouer un rôle primordial dans l'étiologie du pseudo-hermaphrodisme et en particulier dans la forme plus atténuée et tardive que constitue le syndrome de masculinisation ou de virilisme chez la femme.

Un cas très remarquable de virilisme prépubertaire qui s'est présenté à la Clinique chirurgicale infantile de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux nous a incité à reprendre l'étude du syndrome de masculinisation chez l'enfant du sexe féminin à la lumière des données récentes des études sur les hormones sexuelles et cortico-surrénales.

Le virilisme chez la jeune fille est en effet accompagné de signes suffisamment cohérents pour qu'on puisse individualiser un syndrome caractéristique. De nombreux auteurs, rapportant la présence simultanée d'altérations du cortex surrénal, l'ont souvent décrit sous le nom de syndrome génito-surrénal.

La constatation récente de la présence d'hormones à activité sexuelle mâle en proportions exagérées dans les urines de ces sujets, hormones dont l'origine cortico-surrénalienne paraît extrêmement probable, et la découverte dans les extraits corticaux eux-mêmes d'une hormone sexuelle, l'adrénostérone, paraît donner un sérieux appui à cette hypothèse.

Cependant, pour ne pas préjuger de l'étiologie du

syndrome qui, comme nous le verrons ultérieurement, peut avoir parfois une origine différente, il nous semble préférable de le décrire sous le nom de virilisme ou de syndrome de masculinisation.

Le sujet étant très vaste dans sa généralité, nous nous sommes borné à l'étude plus approfondie du virilisme chez la fillette et en particulier de la forme prépubertaire.

Il n'existe pas évidemment de limites bien nettes entre les différentes formes du virilisme de la jeune fille et de la femme adulte.

Les recherches, en particulier hormonologiques, que nous avons effectuées au cours de ce travail, sont applicables avec profit à l'étude des formes du syndrome chez la femme adulte.

Le rôle primordial joué par les hormones dans l'activité fonctionnelle des gonades et l'apparition des caractères sexuels secondaires, action qui peut aller jusqu'à la différenciation histologique, pose le problème de la détermination du sexe sous un jour nouveau.

Dantchakoff et ses collaborateurs ont réussi dans de remarquables expériences, par une action précoce et prolongée de l'hormone œstrogène sur l'embryon génétiquement mâle du poulet, à produire une mutation sexuelle nette, caractérisée en particulier par la morphologie histologique et l'activité fonctionnelle, dans le sens féminin, de la gonade mâle. Ultérieurement d'autres auteurs ont montré que l'action précoce de l'hormone mâle sur des embryons de petits mammifères, Rats et Cobayes, génétiquement femelles, produit aussi des modifications profondes dans la morphologie des organes génitaux.

Les progrès de l'embryologie et de la génétique ont mis d'autre part en évidence le rôle important de ce qu'on a appelé les « infiniments petits chimiques » dans l'organisation somatique de tous les êtres vivants.

Tous ces faits laissent à penser que l'explication des déviations sexuelles pourrait se résumer en deux modalités

principales : présence dans l'organisme incriminé soit de cellules génétiquement différentes, donc aberrantes, à activité hormonale normale, soit de cellules génétiquement normales à fonction hormonale déviée ou à métabolisme hormonal anormal.

L'avenir et la leçon des faits expérimentaux nous diront ce que valent ces hypothèses.

Quoi qu'il en soit, le virilisme, surtout celui qui apparaît après la naissance, paraît essentiellement dû à des influences hormonales. C'est sur cette hypothèse, et sans préjuger de l'origine embryonnaire des tissus sécréteurs, que nous avons appuyé les recherches effectuées au cours de notre étude.

CHAPITRE PREMIER

LE VIRILISME CHEZ LA FEMME

I. — LE VIRILISME CHEZ LA FEMME PUBÈRE

On voit apparaître, de temps à autre, chez la femme, à une période quelconque de son existence, des caractères sexuels secondaires masculins qui, lorsqu'ils se développent, sont impressionnants.

Nous ne nous attarderons pas sur les conséquences psychiques qui accompagnent parfois ces phénomènes et dont certains de nos congénères du sexe dit « fort » ont à supporter les cruels effets, et qui sont trop confus pour faire l'objet d'une étude. Nous nous attacherons seulement à la description des signes objectifs, de classification plus précise.

L'élément fondamental du syndrome est l'apparition progressive, chez une femme auparavant normale, d'une hypertrichose à disposition masculine. On voit apparaître à la lèvre supérieure et sur les joues une pilosité anormale. C'est la classique « femme à barbe ». Au niveau du pubis, les poils, au lieu d'affecter la forme triangulaire classique, prennent la disposition masculine losangique, remontant jusqu'à l'ombilic. La peau devient plus rude, le grain s'épaissit. On observe souvent, au niveau de la face, des éruptions d'acné. Les traits du visage s'accentuent. Les masses musculaires s'hypertrophient en prenant l'aspect

masculin. Le timbre de la voix se modifie. Après une période plus ou moins longue d'enrouement, la mue est complète. Le ton devient grave et masculin. L'examen laryngoscopique montre, dans ces cas, un développement des cordes vocales et une hypertrophie du cartilage thyroïde. Au niveau des organes génitaux externes, le clitoris augmente notablement de volume. Il prend l'aspect d'un pénis et peut atteindre une longueur de plusieurs centimètres.

On observe fréquemment des troubles fonctionnels de la menstruation se traduisant par de l'aménorrhée secondaire. Certaines formes s'accompagnent de troubles du métabolisme. L'obésité est fréquente dans certaines formes. On peut observer une mauvaise tolérance aux hydrates de carbone. Achard et Thiers ont décrit un « diabète des femmes à barbe ». La tension artérielle est quelquefois nettement augmentée. On note aussi une hyperérythrémie ayant pour conséquence une cyanose, surtout marquée à la face.

Certaines de ces malades acquièrent une force musculaire comparable à celle des hommes que la nomenclature administrative actuelle qualifie du nom de « travailleurs de force ». Elles sont, en effet, infatigables et se complaisent à des travaux pénibles.

L'instinct sexuel subit rarement des modifications importantes, mais on note souvent une frigidité complète.

En pratique, on peut distinguer :

— d'une part, le syndrome de masculinisation pur, où la virilisation des caractères sexuels secondaires prend la place essentielle;

— d'autre part, le syndrome de masculinisation accompagné de troubles métaboliques importants, où souvent la virilisation est relativement discrète : c'est le syndrome de Cushing.

Le virilisme se voit chez la femme à toutes les périodes de l'existence :

— Après la puberté, chez la jeune fille, il est très comparable à celui de la femme adulte. Tout au plus modifie-t-il la stature du sujet dont la croissance n'est pas encore achevée. On y remarque aussi une aménorrhée secondaire persistante, les organes génitaux externes restent infantiles.

— Chez la femme adulte, on note une forme relativement plus fréquente post-ménopausique. Il semblerait que, l'action féminisante des hormones ovariennes cessant, une activité hormonale mâle, jusqu'alors latente, se manifesterait à cette époque.

II. — LE VIRILISME CHEZ LA FILLE IMPUBÈRE

Le virilisme prépubertaire qui fait l'objet principal de notre étude peut avoir au contraire des actions très différentes. Il peut faire son apparition à la naissance et même dans la période fœtale. Il en résulte des modifications morphologiques profondes des organes génitaux externes dont la forme n'est encore qu'ébauchée, et qui prennent l'aspect masculin. Le clitoris simule dans sa forme un pénis, les grandes lèvres s'unissant sur la ligne médiane ressemblent à un scrotum qui à l'examen se montre vide. L'orifice vaginal est atrophique ou même atrésique et peut s'ouvrir dans l'urèthre qui, généralement, persiste dans son aspect féminin, à la base du clitoris. Il est rarement hypospade. On a affaire à un pseudo-hermaphrodisme.

On conçoit facilement que ces sujets soient déclarés de sexe masculin à l'état civil. Or, il s'agit incontestablement de sujets du sexe féminin. Une laparotomie exploratrice révèle, en effet, des organes génitaux internes féminins, un utérus atrophique et des ovaires normaux.

La morphologie des organes génitaux externes est moins déviée lorsque le syndrome apparaît quelques années après la naissance; les modifications des caractères de la stature corporelle prédominent, l'enfant se développe comme un

garçon, ses habitudes de vie se modifient; il recherche la compagnie et les jeux des garçons de son âge.

La croissance qui se manifeste au moment de la puberté est tout à fait caractéristique.

Nous ne pouvons mieux faire que de décrire à ce sujet le cas très remarquable qui s'est présenté récemment à la Clinique chirurgicale infantile de l'Hôpital des Enfants, dans le service de M. le Professeur Loubat.

Observation d'un cas de virilisme prépubertaire

Une fillette, M^lle^ Josette E..., est envoyée à la consultation de la Clinique chirurgicale de l'Hôpital des Enfants (service du Professeur Loubat) par le Docteur Fargeot, le 23 juin 1944.

L'enfant, née le 28 mai 1933, est âgée de onze ans. Depuis l'âge de neuf ans (il y a deux ans), la mère remarque que la voix de sa fille change, le ton devient plus grave; des moustaches commencent à pousser. Son caractère se modifie, elle devient plus timide et renfermée. Elle souffre des moqueries de ses compagnes. Ses habitudes et ses jeux conservent cependant le caractère féminin.

A la consultation, on est frappé d'abord par sa voix très grave, masculine. Sa taille est grande pour son âge : 1 m. 49. Son poids est de 43 kilogrammes.

A l'examen, elle présente un système pileux très développé : une légère moustache, les jambes et les cuisses sont très velues. Le pubis est recouvert de longs poils très abondants, mais à disposition type féminin (triangulaire à base supérieure rectiligne). L'aspect général est masculin, les épaules sont plus larges que les hanches :

Distance bi-acromiale : 32 centimètres.

Distance des épines ischiatiques : 27 centimètres.

Distance bitrochantérienne : 30 centimètres.

Le thorax et l'abdomen sont très musclés, ainsi que les cuisses et les bras. Les seins ne sont nullement développés.

La photographie ci-contre illustre cette description.

Appareil génital externe. — Ses organes sont entourés de poils longs et abondants. On remarque un clitoris long

d'environ 2 centimètres, volumineux, recouvert d'un repli cutané simulant un prépuce. A sa base débouche, nettement séparé, le méat uréthral d'aspect féminin normal. Il n'existe donc pas d'hypospadias. Les grandes lèvres, longues et épaisses, sont séparées. A la palpation, on ne sent aucune masse interne. Le canal vulvaire, un peu profond, se termine par un hymen normal. Au spéculum pour vierge, on arrive à percevoir un vagin et un petit col utérin. L'hystéromètre permet de mesurer une cavité utérine de 5 centimètres de profondeur.

A la palpation de l'abdomen, on ne sent pas de corps utérin ni de tumeur abdominale.

Les autres appareils sont normaux.

La tension artérielle au Pachon est : max., 16; min., 6; moyenne, 10; indice oscillométrique, 1,5. Elle est élevée pour une enfant de cet âge.

On ne note aucune anomalie héréditaire, d'après les dires des parents. La fillette a une sœur de quatorze ans et un frère de huit ans, parfaitement normaux.

Indépendamment des recherches de laboratoire que nous décrirons plus loin, l'enfant revient à l'hôpital le 3 janvier 1945 pour subir une laparotomie exploratrice. A ce moment, les signes de virilisme sont toujours très accusés. La tension artérielle est : max., 16; min., 9.

Le 8 janvier 1945, intervention du Professeur Loubat, assisté du Docteur Dabadie, chef de clinique. Laparotomie médiane sous-ombilicale exploratrice, permettant de remarquer un utérus normal d'aspect infantile ainsi que des trompes.

Les ovaires sont par contre très développés pour une enfant de cet âge, surtout le droit. Ils ont l'aspect de ceux d'une femme adulte. La vascularisation, surtout veineuse, est très abondante. On aperçoit, à la surface des ovaires, des follicules nombreux, d'aspect kystique.

Suspectant une tumeur masculinisante, le Professeur Loubat procède à l'ablation de l'ovaire et de la trompe droits, puis effectue un examen aussi complet que possible du bassin, des fosses iliaques, des régions rénales et surrénales. Seule, la capsule surrénale gauche est perçue à la palpation; elle est un peu volumineuse, mais ni déformée, ni indurée.

L'ovaire prélevé est envoyé aux fins d'examen histologique au Professeur Dubreuil.

Avant de rapporter les observations de cas semblables que nous avons pu relever dans la littérature à notre disposition, il nous paraît utile, pour éclairer les développements ultérieurs, d'étudier succinctement l'étiologie du syndrome.

Il est incontestable que la cause fondamentale du syndrome de masculinisation est la présence dans l'organisme de substances androgènes en quantités exagérées. Ce qui est moins certain, c'est la source de ces hormones.

On assigne actuellement deux origines possibles à ces corps androgènes en dehors du tissu interstitiel du testicule : l'une rare, l'ovaire, l'autre plus fréquente, la cortico-surrénale :

— Les tumeurs virilisantes de l'ovaire ont été décrites sous le nom d'arrhénoblastomes. Ce sont des néoplasmes, d'éventualité rare, qui ont une signification testiculaire.

— Les tumeurs et même les hyperplasies simples de la cortico-surrénale sont beaucoup plus fréquentes. Dans la grande majorité des cas, l'hormone androgène paraît provenir de la cortico-surrénale.

Une dernière hypothèse consiste à envisager la production de l'hormone masculinisante par une tumeur de l'hypophyse. Aucune expérience n'a permis, jusqu'à présent, de constater la présence d'hormone mâle dans ces formes tumorales et, en particulier, dans les adénomes basophiles de la pituitaire. Ces derniers réalisent d'ailleurs un syndrome complexe décrit par Cushing. Ceci n'exclue pas l'action primaire possible de l'hypophyse comme stimulant des glandes ou tissus endocriniens qui portent vraisemblablement la responsabilité directe du syndrome de virilisme.

Observations relevées dans la littérature

Le syndrome de masculinisation prépubertaire paraît rare. Grollman, dans un travail complet publié en 1936, n'a pu citer que dix-neuf cas de virilisme chez la fillette. Young, en 1937, en a recueilli vingt-trois cas seulement, dont certains communs avec ceux du premier auteur. C'est surtout dans la littérature anglo-américaine que l'on retrouve des descriptions et des études complètes de cas de virilisme chez la fille.

En France, Nobécourt a développé à diverses reprises, et en particulier dans son « Traité de médecine des enfants », le syndrome génito-surrénal.

Le cas décrit par Richardson et Doll est particulièrement suggestif et se rapproche de celui que nous avons observé :

Il s'agit d'une enfant de sept ans, que ses parents amènent à l'hôpital, prétendant qu'elle possède des poils pubiens depuis l'âge de deux ans et demi et que ses organes génitaux sont anormalement développés depuis l'âge de un an et demi.

L'enfant a eu une croissance rapide entre deux ans et quatre ans, avec la taille d'un enfant de sept ans. Depuis, la croissance s'est un peu ralentie.

Examinée en avril 1938, l'enfant est en bonne santé, bien proportionnée, mais trop grande pour son âge. Sans obésité anormale, elle présente une moustache assez développée, des poils pubiens fins et frisés à disposition féminine, des poils légers aux aisselles et abondants sur les avant-bras et les jambes. La voix est grave et rauque. Les seins ne sont pas développés, la musculature n'est pas très prononcée. L'abdomen ne contenait aucune tumeur palpable. L'examen des organes génitaux externes montre un clitoris d'environ 2,5 centimètres de long avec prépuce rudimentaire. Les lèvres sont jointes sur le milieu, excepté devant le clitoris où elles se divisent pour laisser place à un petit orifice qui est le méat uréthral. Le vagin est atrésique.

Les recherches et examens suivants ont été pratiqués :

Le métabolisme basal est diminué, moins 28 % de la valeur normale pour une enfant de sept ans.

Examens radiographiques : Calcifications épiphysaires correspondant à un sujet de quinze à dix-sept ans. Une radiographie de la selle turcique ne montre rien d'anormal. Dans l'abdomen, des radiographies directes montrent des glandes calcifiées, un pyélogramme intraveineux, des reins normaux et en place. Une injection d'air périrénale suivie d'une radiographie n'apporte aucun résultat utile.

Dans un premier acte opératoire, une laparotomie exploratrice montre un utérus très rudimentaire, des ovaires volumineux, pour une enfant de sept ans, contenant de nombreux petits kystes.

Histologiquement, on note de nombreux follicules primordiaux et des kystes folliculaires dilatés. Pas de tissu testiculaire.

A la palpation, la glande surrénale gauche est sentie; elle paraît normale; la droite est impalpable.

Ultérieurement, dans une opération suivante, la surrénale droite est enlevée; elle a trois fois la taille normale. A l'examen histologique, on note une hyperplasie corticale, avec de nombreux granules colorés par le ponceau-fuchsine, surtout abondants dans la zone intermédiaire entre cortex et moelle.

Avant l'opération, on a trouvé 73 milligrammes d'androgènes urinaires par litre. Sept jours après l'opération, l'excrétion des androgènes urinaires s'est encore accrue : 125 milligrammes par litre.

L'enfant meurt d'une broncho-pneumonie dix-huit jours après l'opération.

L'examen nécropsique révèle une surrénale gauche très hypertrophiée, pesant 25 grammes, avec développement du cortex et réaction fuchsinophile. La thyroïde est normale ainsi que l'hypophyse qui ne présente pas d'adénome basophile.

Callow rapporte le cas d'une enfant de sept ans présentant un syndrome identique. A l'autopsie, une grosse tumeur surrénalienne pesant 5 kilogrammes fut enlevée. Les urines, quelques semaines auparavant, contenaient 170 milli-

grammes de corps androgènes par litre, qui furent identifiés chimiquement avec la déhydroandrostérone.

Nobécourt rapporte plusieurs cas de virilisme prépubertaire.

Dans un cas d'observation personnelle, il s'agit d'une enfant d'une douzaine d'années qui, depuis l'âge de trois ans, présente des poils pubiens, une voix grave depuis l'âge de sept ans, une stature anormale, un poids dépassant la normale de 40 p. 100. L'habitus est celui d'un garçon bien musclé, la poitrine est plate, les poils pubiens et axillaires sont fournis. A l'examen des organes génitaux, on trouve un pénis gros avec un gland bien formé. Les grandes lèvres ne présentent pas de fente vulvaire; elles ont la consistance d'un sac vide; elles ne contiennent pas de testicules. Le toucher rectal et la palpation de l'abdomen n'apprennent rien de particulier.

Dans un cas tout à fait semblable rapporté par cet auteur, l'enfant, âgée de deux ans et demi, a une taille excessive d'un sujet de cinq ans. Elle meurt de tuberculose. A l'autopsie, on trouve un utérus et des ovaires très petits, des capsules surrénales grosses. A l'examen microscopique, la substance médullaire est normale, la corticale — qui présente un aspect végétant et irrégulier — contient des adénomes.

Dans certains cas, l'obésité se surajoute. Guinon et Bijon ont présenté en 1906 à la Société de Pédiatrie de Paris une fillette qui est restée normale jusqu'à l'âge de neuf ans. A partir de cette époque s'installe un développement intense de la graisse et du système pileux qui est à topographie masculine. Les organes génitaux externes montrent un clitoris hypertrophié, des grandes lèvres développées, un orifice vaginal très petit. L'origine de ce syndrome est alors très discutée. A cette époque, on ne pense pas à une tumeur surrénale. L'existence de cette tumeur est admise ultérieu-

rement par Guinon. L'enfant meurt à l'âge de quinze ans par des phénomènes asphyxiques.

Lang, dans sa thèse sur les tumeurs masculinisantes de l'ovaire, inspirée des travaux de J. Varangot, ne peut rapporter aucun cas de virilisme chez la fillette impubère imputable à une tumeur de cette nature. Ce fait est à retenir. Les signes cliniques de trente et un cas indiscutables où cette étiologie a pu être vérifiée, et en particulier ceux se rapportant à des jeunes filles de quinze à vingt ans, sont en tous points semblables à ceux que nous avons décrits. La morphologie des organes génitaux externes est moins modifiée, mais il existe toujours un clitoris hypertrophié qui peut atteindre jusqu'à 5 centimètres de long, présenter un véritable gland et un repli préputial.

⁂

Nous terminerons ce chapitre par le rapport de quelques faits expérimentaux de première importance. Les travaux physiologiques modernes ont permis, en effet, de faire la démonstration du mécanisme de la masculinisation. La découverte et la synthèse chimique des hormones mâles ont grandement contribué à éclairer cette question.

Voss et Loewe avaient déjà montré, en 1931, que l'injection d'extrait testiculaire à un cobaye femelle déterminait une augmentation de volume et une hyperhémie du clitoris.

Wiesner, en 1933, observa que la même substance développait le clitoris chez les rats nouveau-nés femelles.

Nelson et Merckel, Korenchevsky, Dennison et Eldrig obtînrent avec tous les androgènes une augmentation de volume du clitoris.

Hall a fait une étude histologique très minutieuse de ces modifications. L'injection de propionate de testostérone détermine un développement important du sac préputial et une hyperplasie de l'épithélium pavimenteux qui

recouvre le clitoris. Les glandes préputiales présentent aussi une hypertrophie considérable.

Chez les femelles recevant de grandes quantités d'hormone mâle, on peut observer le développement des glandes péri-uréthrales ayant un aspect identique à celui du lobe ventral de la prostate du mâle. La testostérone peut donc déterminer, chez la femelle adulte normale, une masculinisation du clitoris, des glandes préputiales, et développer une véritable prostate autour de l'urèthre.

L'injection de propionate de testostérone à une femelle en gestation détermine chez les embryons génétiquement femelles des états de pseudo-hermaphrodisme. Ces faits ont été fort bien étudiés chez la souris par Raynaud, chez la rate par Greene, Burril et Ivy, par Hamilton et Gardner, et chez le cobaye par Dantchakoff.

Raynaud conclut son mémoire ainsi : « Ces états d'intersexualité, qui démontrent le passage de l'hormone mâle à travers le placenta, se traduisent par le développement d'un tractus génital mâle à côté de voies femelles presque normales : le rete, l'épididyme, les canaux de Wolf et les glandes accessoires mâles (vésicules séminales, prostate, glandes coagulantes, glandes de Cowper) sont présents à côté des ovaires, des trompes et des cornes utérines. L'utérus est normal et, seule, la portion inférieure du vagin n'est pas formée; l'orifice vaginal externe fait défaut. La partie inférieure de l'urèthre a pris le type mâle, le sinus uréthral existe comme chez la souris mâle normale, par soudure des replis génitaux latéraux; l'urèthre est fermé sur sa face ventrale et reste clos sur toutes ses faces tout le long de son trajet; il pénètre au centre et s'ouvre à l'extrémité du tubercule génital; ce dernier se transforme ultérieurement en un véritable pénis. »

Ces très importants travaux jettent une lueur sur le problème de la différenciation du sexe. Ils permettent une explication logique du pseudo-hermaphrodisme et, en particulier, de la forme fœtale qui rentre dans le cadre du

syndrome de virilisme malgré les profondes modifications morphologiques des organes génitaux externes qui la caractérisent.

D'autre part, certains auteurs américains, Greenhill entre autres, en administrant à des femmes adultes des doses de propionate de testostérone très exagérées et bien supérieures aux nécessités thérapeutiques, c'est-à-dire de 1 gramme ou plus en un mois, ont observé le développement d'une hypertrichose, une hypertrophie du larynx et du clitoris, analogues à celles que l'on observe dans le syndrome spontané. On posséde donc la preuve expérimentale que la masculinisation acquise de la femme est d'origine hormonale.

D'autre part, l'étude comparée des observations montre que les signes cliniques du syndrome de virilisme sont remarquablement constants, quelle que soit l'étiologie invoquée ou vérifiée.

Nous pouvons donc affirmer que la cause essentielle du syndrome de masculinisation ou de virilisme est due, comme nous en avions émis l'hypothèse, à la présence dans l'organisme d'hormones androgènes en quantités plus ou moins exagérées.

Le problème se circonscrit maintenant dans la recherche de l'organe producteur anormal de l'hormone masculinisante. C'est vers ce but que nous avons dirigé nos recherches de laboratoire et nos examens cliniques.

CHAPITRE II

HORMONES SEXUELLES ET CORTICO-SURRÉNALES

Un rappel de nos connaissances actuelles sur les hormones sexuelles et cortico-surrénales va nous permettre de comprendre les rapports qui unissent ces différents corps dans leurs constitutions chimiques et dans leurs activités physiologiques et de décrire les méthodes de dosages que nous avons utilisées pour nos recherches hormonologiques au cours de l'étude du syndrome de virilisme.

I. — HORMONES ŒSTROGÈNES OU FÉMINISANTES

Elles possèdent la propriété de provoquer chez les femelles des animaux castrés, c'est-à-dire privés de leurs ovaires, des phénomènes analogues à ceux que l'on peut remarquer chez la femelle normale au cours de l'œstrus naturel ou rut et qui se caractérisent par la prolifération cellulaire organisée au niveau du vagin, de l'utérus et des glandes mammaires.

Ces hormones sont normalement sécrétées par les glandes thécales de l'ovaire.

La première hormone de ce genre connue est la folliculine ou œstrone, découverte par Doisy. Ultérieurement, Schvenk et Hildebrandt obtinrent artificiellement un produit de réduction de la folliculine, la di-hydrofolliculine ou œstradiol, qui se révéla être la véritable hormone sécrétée

par l'ovaire, l'œstrone n'étant qu'un produit de transformation, éliminé en particulier dans les urines.

Remarquons que l'œstrone est éliminée en grandes quantités dans l'urine de l'étalon, ce qui montre que sa sécrétion n'est pas spécifique du tissu ovarien.

Méthode de dosage des hormones œstrogènes

Seule, la méthode biologique qui repose sur le test de kératinisation vaginale d'Allen et Doisy est pratiquement utilisée. Nous renvoyons, pour les détails de cette technique que nous avons utilisée dans nos recherches, à la thèse de Demange.

II. — HORMONES ANDROGÈNES

On leur attribue deux origines normales : le tissu interstitiel du testicule et, accessoirement, le cortex surrénal.

1° Hormones testiculaires

Comme chez la femelle, le développement du tractus génital et le maintien des caractères sexuels secondaires chez le mâle sont sous la dépendance de la sécrétion interne de la gonade.

A partir d'urines masculines, Butenandt et ses collaborateurs obtînrent une très petite quantité d'une hormone androgène qu'ils nommèrent l'androstérone.

Puis Ruzicka a préparé par synthèse une autre hormone plus active, la testostérone, qui, comme pour l'œstradiol, se révéla être la véritable hormone testiculaire.

2° Hormones androgènes cortico-surrénales

Depuis longtemps, on avait entrevu le rôle sexuel du cortex. On connaissait bien ses variations morphologiques,

selon le sexe et selon l'état génital. Expérimentalement on avait démontré son rôle sexuel.

L'ablation de la surrénale chez le castrat détermine l'atrophie totale des glandes annexes de l'appareil génital telles que la prostate. La surrénale maintient donc chez le castrat un certain degré de développement de ces organes.

Chez la femme castrée, il existe une élimination de dehydro-isoandrostérone qui provient très vraisemblablement aussi de la surrénale.

La sécrétion sexuelle du cortex est complexe. Reichstein y a isolé une hormone spéciale, l'adrénostérone, qui a une valeur androgène assez marquée (1/5 de celle de l'androstérone). On conçoit l'importance de ce fait dans l'étude du syndrome de virilisme dans lequel, nous l'avons vu, la cortico-surrénale prend une grande importance étiologique.

3° Méthodes de dosage des hormones androgènes

On peut s'adresser soit à des méthodes biologiques, soit à des méthodes chimiques.

Les méthodes biologiques reposent essentiellement sur le développement des caractères sexuels secondaires chez des animaux mâles castrés : croissance de la crête atrophiée du Chapon, développement pondéral des vésicules séminales et de la prostate chez le Rat castré. Comme toutes les méthodes biologiques, ces dernières sont d'exécution et d'interprétation délicates.

Les méthodes chimiques de dosage actuellement sûres et mises au point sont préférables. Ce sont elles que nous avons utilisées dans nos recherches. Nous allons les décrire en détail.

La technique employée est celle qui a été décrite par M^lle^ Vinet et Béraut. Son *principe* repose sur la combinaison des cétones stéroliques neutres de l'urine avec un réactif spécial découvert par Girard et Sandulesco, le réactif T. Cette combinaison, à l'inverse des autres stérols, est soluble

dans l'eau, ce qui permet sa séparation. Ces cétones stéroliques neutres ont été montré responsables de l'activité androgène des urines. Ce fait, établi à la suite d'essais biologiques comparatifs, assure la valeur de la méthode chimique.

Technique. — a) Préparation de l'extrait : introduire 200 à 250 cm^3 d'urine acidifiée par 10 cm^3 d'acide chlorhydrique pur dans le ballon intermédiaire d'un appareil d'entraînement à la vapeur. Distiller l'eau pendant environ une heure.

Extraire l'urine hydrolysée et acide par l'éther (100 cm^3 à trois reprises). Laver l'extrait éthéré avec 30 cm^3 de soude caustique au 1/10, laver avec 20 cm^3 d'eau deux fois, sécher sur du sulfate de sodium anhydre.

b) Combinaison avec le réactif T :

Sur le résidu sec d'évaporation de l'éther, ajouter 10 cm^3 d'alcool absolu pur, acidifié par 1 cm^3 exactement d'acide acétique, puis 0,50 g. de réactif T sec.

Faire bouillir demi-heure à reflux. Verser le produit dans un ballon contenant la quantité de soude concentrée saturant exactement les 9/10 de l'acide acétique, de la glace (20 g. environ) et 100 cm^3 d'éther. Laver une deuxième fois à l'éther et recueillir la fraction aqueuse dans une fiole conique. Adapter la fiole à la trompe à vide et éliminer ainsi les dernières traces d'éther. Verser dans une fiole jaugée de 50 cm^3 et compléter en rinçant à l'eau distillée. Vérifier le pH : 6,5.

c) Mesures à l'électrophotomètre de Meunier : mesurer très exactement 1, 2, 3 cm^3 de la solution et compléter à 5 cm^3 dans une petite fiole jaugée avec une solution tampon à pH 6,5 (acide acétique cristallisable : 22 cm^3; soude caustique d = 1,33 : 36,5 cm^3; eau distillée : q. s. pour un litre). Noter les chiffres de base n et n' en lumière bleue et jaune.

Sur les mêmes quantités de solution à doser, ajouter environ 1 cm³ de solution tampon et 1 cm³ de solution d'iodo-mercurate de potassium (iodure mercurique : 5 g.; iodure de potassium : 10 g.; eau distillée : q. s. pour un litre). Compléter à 5 cm³ avec la solution tampon. Un louche apparaît aussitôt. Mesurer, de demi-minute en demi-minute, les chiffres de l'absorption lumineuse avec l'écran bleu et l'écran jaune, soient N et N' les valeurs aux paliers (obtenues en général en trois à cinq minutes).

d) Calcul des résultats : les différences N — n et N' — n' permettent, en se reportant aux courbes d'étalonnage, de calculer la quantité d'androstérone de la prise d'essai.

Nous avons, pour notre part, étalonné notre appareil avec une solution de déhydroandrostérone que nous a obligeamment envoyée M^lle Vinet, que nous tenons à remercier ici. Les résultats de nos dosages sont exprimés en milligrammes d'androstérone par litre d'urine.

Normalement on trouve dans les urines mâles et femelles une petite quantité de corps androgènes en proportions à peu près équivalentes dans les deux sexes.

D'après plus de trois cents dosages exécutés par les Services de Recherches des Laboratoires Roussel, les courbes de l'excrétion urinaire de l'hormone mâle selon l'âge ont pu être établies. Le maximum atteint 7 milligrammes d'androstérone par litre d'urine vers l'âge de trente ans. La courbe décroît ensuite régulièrement avec l'âge.

III. — HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

La connaissance des hormones cortico-surrénales, dont la synthèse de l'une d'entre elles, la désoxycorticostérone, a pu être récemment réalisée et qui s'est révélée si utile dans la thérapeutique du syndrome addisonien, est de date récente.

L'établissement de leur constitution chimique a bénéficié des travaux antérieurs sur les hormones sexuelles.

Plus d'une vingtaine de substances ont été isolées grâce aux travaux de Kendall, de Wintersteiner et de Reichstein à partir des extraits corticaux. Parmi les stéroïdes isolés, les uns paraissent sans action, mais toute une série ont au contraire une valeur fondamentale.

On peut distinguer, avec Kendall, une fraction amorphe et cinq stéroïdes cristallisés, la corticostérone, la déhydrocorticostérone, l'hydroxy 17-déhydro 11-corticostérone et la désoxycorticostérone. Toutes ces hormones ont des caractères chimiques communs et, à des degrés divers et de façon différente, suppléent à la fonction du cortex.

Le rôle du cortex et de ses hormones est complexe. Il est nécessaire à la vie. Sa première fonction est de régler l'équilibre des ions Na/K dans l'organisme et secondairement l'équilibre du taux d'hydratation des tissus. Une autre fonction fondamentale du cortex est d'assurer nombre de phosphorylations, c'est-à-dire la combinaison de divers métabolites avec l'acide phosphorique dont dépendraient à leur tour une série de réactions intermédiaires. La cortico-surrénale règle une partie du métabolisme. Elle joue un rôle dans l'ammoniogénèse. Elle intervient dans la résistance à la fatigue et dans la régulation de la pression sanguine.

La complexité de ces diverses actions et le nombre des hormones sécrétées permettent de comprendre le rôle que peut jouer la cortico-surrénale dans le syndrome de masculinisation. Nous avons vu par ailleurs que la sécrétion d'une hormone androgène par le cortex était considérée comme normale. On peut donc supposer qu'une viciation même légère dans la sécrétion, ou même dans le métabolisme intermédiaire, peut être à la base d'une production anormale de cette hormone androgène responsable du syndrome de virilisation.

Méthodes de dosages des hormones cortico-surrénales

Elles ont surtout servi à l'étalonnage des extraits corticaux. Cependant, Anderson, Haymaker et Joseph ont observé que les extraits benzéniques du sang de trois malades, présentant un syndrome de Cushing d'origine surrénale, prolongent la vie des rats surrénalectomisés. L'extrait de un centimètre cube de sang avait autant d'action que 4 à 6 grammes de tissu surrénal frais et, d'après ces auteurs, un échantillon d'urine de vingt-quatre heures contiendrait autant de principes cortinomimétiques que 400 grammes de tissu cortical.

On a utilisé exclusivement des méthodes biologiques pour le dosage des hormones cortico-surrénales. On s'est servi pour cela de leurs actions les plus nettes sur l'animal surrénalectomisé.

Parmi ces méthodes, on emploie surtout celles qui maintiennent la survie : survie du Chien avec maintien d'un niveau normal de l'azote non protéique du plasma (Swingle et Pfiffner), survie du Rat (Cartland et Kuizenga).

On fait également appel à la résistance au travail; test d'Everse et de Frémery ou le test d'Ingle qui correspond à un travail prolongé, le test de la nage de Gaarenström, Waterman et Laqueur.

Giroud, Santa et Martinet ont établi une microméthode basée sur la semi-contraction des chromatophores du Cyprin. Cette dernière méthode nous a paru intéressante et nous avons commencé à l'appliquer à la recherche et au dosage des hormones cortico-surrénales dans le sang et les urines. Giroud, Ratsimamanga et Chalopin ont pu en effet retrouver ces hormones dans le sang et les urines et en étudier même leurs variations.

IV. — RAPPORTS DANS LES CONSTITUTIONS CHIMIQUES DES HORMONES SEXUELLES ET CORTICO-SURRÉNALES.

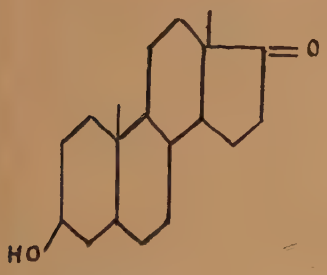
Un fait très remarquable est la parenté chimique que possèdent toutes ces hormones.

Elles dérivent en effet d'un même squelette chimique fondamental, le noyau cyclopenténophénanthrène. Le tableau annexé contient les formules développées de la plupart d'entre elles. On voit qu'elles ne diffèrent que par des fonctions latérales, d'ordre secondaire.

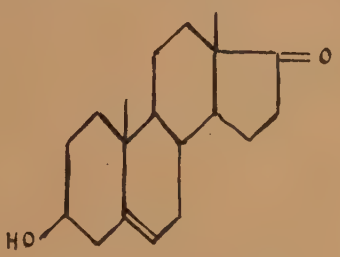
On comprend aisément que la spécificité physiologique de chacune d'entre elles peut être modifiée assez aisément soit *in vivo*, soit *in vitro*. Dans le premier cas, on a affaire à un trouble de sécrétion ou à un métabolisme vicié, à la base de la production de syndromes pathologiques. Dans le second cas, on réalise plus ou moins aisément les synthèses des différentes hormones qui viennent enrichir l'arsenal thérapeutique.

A la lumière de ces connaissances nouvelles, le mystérieux déterminisme du sexe nous paraît maintenant un peu moins incompréhensible.

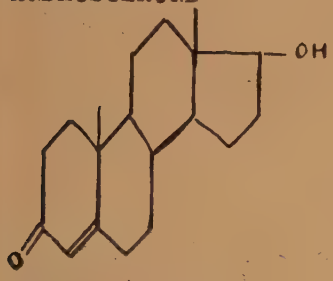
HORMONES SEXUELLES ET CORTICOSURRÉNALES



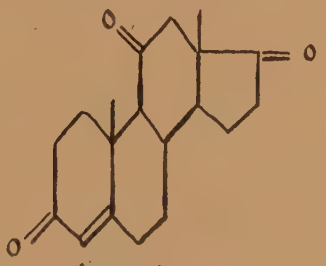
ANDROSTÉRONE



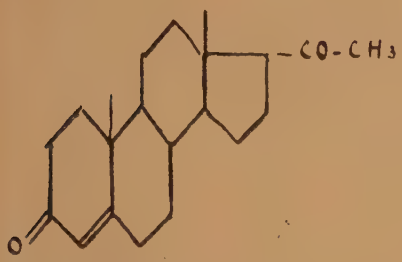
DÉHYDROANDROSTÉRONE



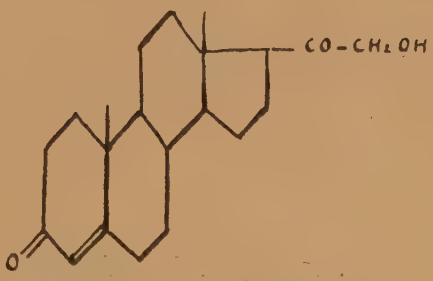
TESTOSTÉRONE



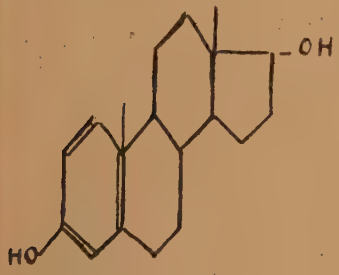
ADRÉNOSTÉRONE



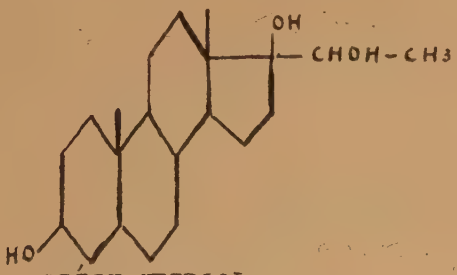
PROGESTÉRONE



DESOXYCORTICOSTÉRONE



OESTRADIOL



PRÉGNANETRIOL

CHAPITRE III

ÉTIOLOGIE ORGANIQUE DU SYNDROME DE VIRILISME

I. — RECHERCHES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Le principe de la production du virilisme par des substances androgènes étant admis, il convient de rechercher maintenant quel organe peut être incriminé dans la génération de ces hormones.

Nous allons d'abord exposer les examens cliniques qui ont été pratiqués à la Clinique chirurgicale infantile et les examens de laboratoire qui ont été effectués, pour l'histologie des pièces opératoires, par M. le Professeur Dubreuil dans son laboratoire de la Faculté de Médecine, et pour les dosages hormonaux par nous-même dans notre laboratoire privé d'analyses médicales.

Tous ces examens ont pour objet l'étude du cas de virilisme prépubertaire dont nous avons rapporté l'observation dans un précédent chapitre.

L'examen clinique n'avait pas permis de constater une tumeur abdominale quelconque, ni la présence d'un organe anormal, tel qu'un testicule ectopique; la laparotomie exploratrice pratiquée par M. le Professeur Loubat, dont nous avons relaté le compte rendu, n'a révélé aucune tumeur de volume appréciable ni d'organes surnuméraires.

Rappelons que les ovaires ont paru assez volumineux, surtout le droit. L'activité fonctionnelle d'un tissu endocrinien n'étant pas en rapport avec son volume apparent,

il a été convenu au cours de l'opération que l'ablation de l'ovaire droit paraissait utile et sans inconvénient pour l'avenir. On pouvait espérer obtenir ainsi une cure radicale dans le cas d'une tumeur masculinisante siégeant dans la gonade droite.

M. le Professeur Dubreuil a bien voulu examiner la pièce opératoire. Nous rapportons ci-après les termes essentiels de son compte rendu.

« Ovaire volumineux, d'aspect œdématié et portant de nombreux follicules. Coupe difficile en raison de l'irrégularité de la pièce. On note la présence d'un stroma superficiel mal organisé à tendance fibreuse, contenant cependant d'assez nombreux follicules primordiaux et primaires dont beaucoup sont altérés, crise de puberté probablement.

« Les follicules cavitaires petits ou gros sont pour la plupart du type involutif, mais manifestement infantiles. Granulosa réduite, thèques involutives. Présence d'assez nombreuses membranes d'atrésie, provenant de follicules disparus. Le tout séparé par des zones d'œdème assez étendues et par des zones vasculaires dont les vaisseaux sont congestionnés et parfois ectasiés. A noter la présence de deux follicules plissés, dont un a une belle granulosa et une belle thèque. La pièce ayant été ouverte, il est difficile de dire s'il s'agit d'une évolution normale ou d'un état post-opératoire. Aucune trace de formations masculines. »

Cet ovaire ne justifie pas, par son aspect morphologique, le syndrome de virilisme observé. Il semble donc qu'il faille éliminer une étiologie ovarienne.

D'autre part, des examens radiologiques ont été pratiqués.

a) Radiographie du crâne : la selle turcique a un aspect radiologique normal, les apophyses clinoïdes ont des contours réguliers.

b) Radiographie directe de la région lombaire : ne révèle aucune opacité anormale au-dessus de l'ombre des reins.

On n'a pas jugé utile de pratiquer une pyélographie ni une radiographie après insufflation d'air périrénale.

Pour notre part, nous avons exécuté à plusieurs reprises des dosages des éliminations hormonales dans les urines du sujet.

Les résultas ont été groupés dans le tableau suivant :

FOLLICULINE URINAIRE		HORMONE MALE	
UNITÉS INTERNATIONALES PAR LITRE	UNITÉS INTERNATIONALES EN VINGT-QUATRE HEURES	ANDROSTÉRONE PAR LITRE	ANDROSTÉRONE EN VINGT-QUATRE HEURES
	1° Examen du 22 novembre 1944		
175	400	15 mg.	33 mg.
	2° Examen du 7 janvier 1945 (préopératoire)		
125	210	15 mg.	25 mg.
	3° Examen du 19 janvier 1945 (postopératoire)		
100	150	13 mg.	19,5 mg.
	4° Examen du 2 mars 1945 (après traitement radiothérapique)		
150	225	15 mg.	22,5 mg.

Comme termes de comparaison, on peut admettre chez la femme normale adulte une élimination de folliculine s'élevant de 100 à 300 unités internationales en vingt-quatre heures et une élimination de 3 à 5 milligrammes d'androstérone dans la même période.

Il n'a pas paru utile de pratiquer d'autres dosages biologiques, l'examen clinique ne permettant pas de suspecter d'autres troubles endocriniens surajoutés, l'état de santé de la fillette étant par ailleurs très satisfaisant. De plus, les observations relevées dans la littérature rapportent en général le caractère négatif de tous les examens accessoires

pratiqués, tels que la mesure du métabolisme basal, l'urée et le glucose sanguins, le calcium sérique, le cholestérol.

Par contre, les observations récentes font état de la valeur diagnostique des dosages hormonaux et, en particulier, de l'évaluation des éliminations des substances androgènes dans les urines.

Callow pense que l'hormone mâle trouvée dans les urines est en grande partie excrétée par la surrénale, même à l'état normal. En effet, dans un certain nombre de cas de maladie d'Addison, le taux trouvé est extrêmement bas ou nul, alors que chez certains eunuques l'excrétion est notable. Pour cet auteur, l'excès d'élimination est absolument caractéristique du syndrome de virilisme.

Dans ces cas pathologiques, les chiffres trouvés sont variables, un excès moyen étant généralement rencontré chez la plupart des malades.

Dans les cas de tumeurs importantes des surrénales, les chiffres sont très élevés et peuvent dépasser le taux de 100 milligrammes d'androstérone par litre d'urine. Dans un cas, chez une enfant de sept ans, Callow a trouvé 170 milligrammes d'androgènes par litre, constitués en majeure partie par de la déhydroandrostérone.

Notons à ce sujet que les courbes de dosage trouvées chez notre sujet coïncident remarquablement avec nos courbes d'étalonnage établies à l'aide de déhydroandrostérone. Il est fort probable que l'hormone éliminée est constituée en l'espèce par cette substance.

Dans un autre cas, concernant une jeune fille de dix-neuf ans, l'auteur anglais retrouva 140 milligrammes de stérone par litre d'urine.

Dans certaines urines, on trouve aussi une grande quantité de corps œstrogènes. Burrows et Cook ont isolé une androstadiénénone à activité œstrogène.

Les taux de folliculine que nous avons trouvés sont anormaux pour une femme impubère, mais n'ont rien d'excessif. Leur origine ovarienne est probable, mais non certaine,

Il a été, en effet, démontré que certaines hormones intermédiaires ont à la fois des activités androgènes et œstrogènes. De telles substances existent peut-être dans les urines examinées.

De l'examen de nos résultats, on peut conclure que l'élimination des androgènes n'est pas très exagérée. Cela laisserait supposer que la tumeur virilisante serait peu développée et non envahissante, hypothèse émise sous la réserve qu'un rapport est susceptible d'exister entre la quantité d'hormone éliminée et le volume du tissu producteur. Dans une certaine mesure, l'examen clinique négatif appuierait cette supposition.

Butler et Marrian, collaborant avec Broster, du Charing Cross Hospital à Londres, ont étudié les urines de deux jeunes femmes présentant un syndrome de virilisme.

Après avoir concentré les urines (6 litres), ils les ont extraites à plusieurs reprises par de l'éther. L'extrait éthéré, purifié convenablement et évaporé, a abandonné un solide cristallin. A la suite d'une analyse subtile et compliquée, les auteurs ont trouvé qu'il s'agissait du prégnane 3-17-20 triol, corps proche parent chimique du prégnandiol, produit d'élimination de l'hormone progestative ou progestérone.

Nous avons essayé de mettre en évidence ce prégnanetriol dans les urines de notre sujet, en suivant la technique décrite par les auteurs anglais, mais nous n'avons pu obtenir aucune substance cristallisée ou amorphe dans les conditions indiquées.

L'intérêt de la recherche d'une telle substance se justifiait par le fait que les auteurs étrangers la considèrent comme caractéristique d'une tumeur de la cortico-surrénale. On ne l'a jamais rencontrée dans les urines des hommes et des femmes normales et enceintes.

Enfin, dans un dernier ordre de recherches, nous avons essayé de mettre en évidence une activité hormonale cortico-surrénale des extraits urinaires précédents en uti-

lisant le test de Giroud, Santa et Veil qui est basé, rappelons-le, sur la semi-contraction spécifique des chromatophores de l'écaille du Cyprin. Mais nous ne pouvons faire état des résultats douteux obtenus. Les autres tests, en particulier celui de la survie du rat surrénalectomisé, se sont révélés impraticables dans les circonstances actuelles.

En résumé, les dosages hormonaux permettent de mettre en évidence la présence de substances androgènes en excès dans les urines, mais semblent échouer dans le diagnostic étiologique organique. Cependant, nous estimons que ces dosages peuvent avoir une valeur pronostique importante au cours de l'évolution du syndrome.

Si l'élimination augmente, on peut suspecter un développement de la tumeur.

Si, au contraire, à la suite d'un traitement physique ou chirurgical, on peut constater une diminution de l'élimination androgène, on pourra espérer la réussite de la thérapeutique appliquée.

II. — SOURCES ORGANIQUES DES CORPS ANDROGÈNES

Faute de n'avoir pu, par les moyens cliniques et biologiques, faire le diagnostic organique précis du syndrome de virilisme que nous avons observé, il nous reste à envisager son étiologie probable.

Belot, dans sa thèse sur l'étude pathogénique et thérapeutique du syndrome de virilisme de la femme pubère, a classé les causes du syndrome en les attribuant, selon les auteurs consultés, à des lésions :

a) Des ovaires;
b) De la cortico-surrénale;
c) De l'hypophyse;
d) De la thyroïde;
e) Du thymus.

1° Virilisme d'origine ovarienne

Les tumeurs virilisantes de l'ovaire sont rares.

Lang, dans l'ouvrage cité, en rapporte seulement une trentaine de cas indiscutables et aucun dans la période prépubertaire de la femme, comme nous l'avons déjà dit plus haut. Ce sont surtout les jeunes filles et les jeunes femmes qui sont atteintes. Chez la femme ménopausée depuis longtemps, aucun cas absolument certain n'a été observé.

R. Meyer a classé les diverses tumeurs. Les dysgerminomes, qui ont été reconnus dans des cas d'hypoplasie génitale, de pseudo-hermaphrodisme, sont des tumeurs ovariennes comparables aux tumeurs du testicule décrites par Chevassu sous le nom de séminomes. R. Meyer voit leur origine commune dans les cellules germinatives fœtales ayant dégénéré avant leur différenciation sexuelle. Ce type ne peut arrêter la féminisation normale si la porteuse possède un ovaire sain; son action hormonale doit être faible. La tumeur granulo-cellulaire trouverait son origine dans les germes granuleux laissés en place embryonnairement. Son pouvoir virilisant paraît douteux.

Le type le plus important de ce genre de tumeurs ovariennes est l'arrhénoblastome, qui possède un pouvoir déféminisant et masculinisant. Ces néoplasmes ont en fait une signification testiculaire; les uns rappellent par l'ensemble de leur structure les adénomes tubulaires des testicules cryptorchides, d'autres sont plus atypiques. On peut aussi mettre en évidence de grandes cellules présentant la morphologie des cellules interstitielles du testicule. Le syndrome de masculinisation est absolument pur et l'ablation de la tumeur fait régresser rapidement tous les caractères masculins acquis. En particulier l'aménorrhée qui est constante cesse. Les poils tombent. L'hypertrophie laryngée et clitoridienne peut persister longtemps.

Ces tumeurs sont bénignes et presque toujours unilatérales.

2° Virilisme d'origine surrénale

Dans la grande majorité des cas, l'hormone androgène responsable du syndrome de masculinisation paraît provenir de la cortico-surrénale.

Nous avons déjà vu le rôle important joué par la cortico-surrénale dans la production de certaines hormones sexuelles.

Les travaux d'Apert et de Gallais en France, de Broster et Vines, Callow en Angleterre, de Walters, Wilder et Kepler aux Etats-Unis ont apporté une contribution de la plus grande valeur à la connaissance de ce qu'ils ont appelé le syndrome génito-surrénal.

Les lésions observées peuvent être une simple hyperplasie du cortex, un adénome bénin, une tumeur maligne. Plus la lésion du cortex semble d'un pronostic grave, plus le syndrome de virilisation semble se constituer rapidement. Nous avons vu aussi que dans ces cas péjoratifs l'élimination des substances androgènes était très élevée.

La recherche clinique de ces tumeurs se fait par la palpation, lorsqu'elles présentent un développement notable. Deux examens de spécialité permettent alors de déceler les néoplasmes de volume moyen. La pyélographie permet parfois d'apercevoir une déformation ou un abaissement du bassinet et des calices. L'injection d'air dans la capsule périrénale peut isoler au-dessus du rein l'ombre d'une tumeur, la surrénale normale n'étant pas visible par ce procédé. Quant à la simple hyperplasie du cortex, aucun examen clinique ne peut la mettre pratiquement en évidence.

L'absence d'une tumeur suprarénale ne permet pas de rejeter l'origine surrénale du syndrome, car les lésions peuvent aussi bien se produire sur les surrénales acces-

soires et aberrantes siégeant en un tout autre endroit de l'abdomen. On connaît en particulier l'existence d'hypernéphromes de l'ovaire.

Le syndrome de masculinisation relevant de cette cause peut être pur, ou bien on trouve associés d'autres troubles du métabolisme relevant d'un syndrome de Cushing plus ou moins net.

Broster distingue quatre formes du syndrome génito-surrénal selon les âges des sujets atteints : *a)* un pseudo-hermaphrodisme surrénalien avant la puberté et s'accompagnant d'aménorrhée primaire; *b)* un virilisme surrénalien survenant après une puberté normale et suivi d'aménorrhée secondaire; *c)* un virilisme moyen associé avec d'autres perturbations endocriniennes, venant après la puberté, le type gras; *d)* un virilisme post-ménopausique.

D'après cet auteur, la surrénalectomie unilatérale donne de bons résultats dans le deuxième groupe seulement, malgré que les deux surrénales paraissent atteintes.

Pour expliquer l'importance du cortex surrénal dans le syndrome, il rappelle que, dans sa forme primitive, la cortico-surrénale est séparée de la partie médullaire et intimement relié au système reproducteur. Il existe donc une origine commune du cortex et des glandes sexuelles.

La détermination du sexe apparaît chez le fœtus à la septième semaine. L'apparition d'une réaction fuchsinophile dans le cortex, à cette époque, chez l'un et l'autre des deux sexes, serait, d'après l'auteur, l'indice d'une tendance naturelle à la masculinisation.

La phase mâle chez le fœtus femelle serait d'assez courte durée, ce qui suggère que ce mécanisme est inhibé par certains facteurs endocriniens. Cette phase mâle prolongée chez deux fœtus femelles s'accompagna d'une hyperplasie de l'hypophyse : de là à en conclure que le virilisme serait dû à un échec dans le maintien d'un équilibre entre le lobe antérieur de l'hypophyse et la surrénale mâle,

Il s'agirait en définitive d'un syndrome rétrograde tendant à ramener l'individu vers un type intersexuel.

Ces explications nous paraissent encore bien hypothétiques et il convient d'en laisser la responsabilité à leur auteur.

3° Virilisme d'origine hypophysaire

En 1932, Cushing décrivait un syndrome caractérisé par une masculinisation souvent limitée à une hypertrichose et des troubles marqués du métabolisme. Il considéra comme responsable de ce syndrome des adénomes des cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. Cette opinion a été très discutée.

Marañon a défendu l'origine cortico-surrénale de la maladie de Cushing et Zondek a émis l'hypothèse que la réaction basophile pouvait être secondaire à l'hyperplasie surrénale. L'excès d'hormone sexuelle sécrétée par le cortex surrénal peut en effet produire des adénomes hypophysaires qui ont été obtenus expérimentalement par des injections prolongées d'œstrogènes.

On peut admettre aussi qu'une hypersécrétion par la pituitaire d'une hormone corticotrope peut produire une hyperplasie surrénale qui, à son tour, détermine les éléments du syndrome de Cushing.

« Il ne semble pas démontré qu'il existe un syndrome de masculinisation d'origine hypophysaire », conclut Varangot dans une de ses études.

4° Virilisme par lésion thyroïdienne

On a voulu faire jouer un rôle au corps thyroïde dans le syndrome de virilisme.

Il s'agit probablement, dans la plupart des cas publiés, de troubles secondaires associés dans un syndrome complexe où prennent part plusieurs glandes endocrines,

5° Virilisme par lésion du thymus

Belot rapporte quelques cas assez énigmatiques publiés par Leyton en 1934. Cliniquement, on pouvait penser au virilisme génito-surrénal ou à la maladie de Cushing.

Les examens nécropsiques ont permis de constater qu'en réalité l'hypophyse était normale, les surrénales hypertrophiées, mais on trouvait un cancer du thymus.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

En possession des données précédentes, nous pouvons envisager l'étiologie probable du syndrome de virilisme dans le cas qui fait l'objet de notre observation.

Laissons de côté dans la discussion les influences thyroïdiennes et thymiques. Aucun signe ne permet, en effet, de retenir ces hypothèses.

Le problème se circonscrit donc autour de l'ovaire, de l'hypophyse et de la cortico-surrénale.

Contre l'origine ovarienne vient s'inscrire l'examen effectué au cours de la laparotomie exploratrice et l'examen histologique de la pièce opératoire. De plus, on doit remarquer, comme nous l'avons vu précédemment, qu'il n'existe pas, dans la littérature, d'observation sur un cas de cette espèce chez la fillette impubère.

Un trouble hypophysaire paraît aussi peu probable. Le syndrome de masculinisation observé paraît pur. On ne trouve aucun des éléments associés qui individualisent dans une certaine mesure le syndrome décrit par Cushing. Et l'on sait combien est discutable l'étiologie même de ce syndrome, lorsque tous les signes qui le caractérisent se trouvent réunis.

De plus, on ne trouve pas chez notre sujet des troubles même très discrets, comme une tendance acromégalique, qui pourraient faire soupçonner un dysfonctionnement général de la pituitaire. L'état statural du sujet peut

s'expliquer par l'action morphologique des hormones androgènes, bien connue à la suite de travaux expérimentaux, sans faire intervenir une hormone de croissance d'origine hypophysaire.

Cependant ces faits n'excluent pas la possibilité d'une influence primaire de l'hypophyse dans le déclenchement du syndrome, par exemple par une hypersécrétion d'hormone corticotrope.

Remarquons aussi que l'hypertrophie ovarienne constatée pourrait être due à une influence hypophysaire, à moins qu'il ne s'agisse simplement d'un mécanisme physiologique compensateur permettant à l'ovaire de lutter contre la présence des hormones androgènes.

Tout en invoquant la possibilité de ces actions hypophysaires, nous devons avouer qu'elles sont encore du domaine des suppositions et que ces hypothèses ne peuvent servir de base à un diagnostic étiologique sérieux et surtout pratique.

Au contraire, une origine cortico-surrénalienne, même secondaire, présente un intérêt plus concret. D'abord sa probabilité est plus grande. A tel point que beaucoup d'auteurs, nous l'avons vu, intègrent résolument le syndrome de virilisme sous le vocable de syndrome génito-surrénal.

Cette hypothèse est appuyée, d'autre part, par la similitude de notre observation et de celles relevées dans la littérature et pour lesquelles un diagnostic précis a été fait à la suite soit d'actes opératoires, soit d'examens histologiques *post mortem*.

La constatation chez notre sujet d'une tension artérielle un peu élevée nous paraît aussi en faveur d'une hyperactivité du cortex surrénal en général. Divers auteurs ont insisté, en effet, sur les rapports de l'hypertension et des autres signes de l'activité anormale de la cortico-surrénale, en particulier le virilisme.

Les examens de laboratoire auraient pu nous apporter peut-être des éclaircissements précieux, mais, dans l'état

actuel des techniques de dosages et de nos possibilités matérielles, entravées par les circonstances présentes, ils n'ont pu nous fournir les précisions demandées.

C'est donc sur une probabilité, et non sur une certitude, de l'origine cortico-surrénalienne du syndrome observé que nous conclurons cette discussion, réservant à la sanction thérapeutique que nous allons envisager maintenant le soin de confirmer ou d'infirmer notre hypothèse.

CHAPITRE V

THÉRAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Le problème thérapeutique se pose de façons différentes selon que l'on a affaire à une tumeur décelable à l'examen clinique ou, au contraire, à une lésion difficilement perceptible.

La chirurgie est maîtresse dans les cas de tumeurs virilisantes ovariennes, surtout unilatérales. L'ablation est généralement facile et suivie d'excellents résultats post-opératoires.

Les signes de virilisme régressent rapidement et la reféminisation, aidée si nécessaire par l'adjonction d'hormones œstrogènes, est presque parfaite.

L'ablation de tumeurs surrénales est plus délicate. Les auteurs anglo-saxons préconisent la surrénalectomie unilatérale avec de bons résultats en général. On doit faire remarquer cependant avec Cecil que, dans 30 % des cas, la surrénale opposée est absente ou incapable d'entretenir la vie, ou bien atteinte elle-même d'hypertrophie rendant illusoire l'opération unilatérale. De plus, le choc opératoire est souvent violent et peut être suivi de mort rapide.

Si la radiographie a montré l'existence d'une tumeur hypophysaire, on pourra discuter de l'opportunité d'une intervention chirurgicale. Malgré les grands progrès de la chirurgie cérébrale, cette opération reste délicate et les récidives sont fréquentes.

Dans les cas de diagnostic difficile où on est réduit à une simple probabilité, l'exploration chirurgicale pourra être utile.

Dans le cas clinique que nous avons étudié, l'altération cortico-surrénale peut être assez légère malgré les signes accusés de virilisme. Les éliminations de substances androgènes non excessives nous permettent de supposer, en effet, une hyperplasie simple du cortex.

Il a paru utile de débuter par un traitement radiothérapique. Il a été conduit comme suit par M. le Docteur Guichard, chef du service électro-radiologique de l'Hôpital des Enfants : irradiations alternatives des deux champs surrénaliens avec des doses de 1.500 r. par champ, à raison de 250 r. par séance et trois séances par semaine.

Le traitement s'est poursuivi pendant un mois, du 6 février au 9 mars 1945.

A la fin du traitement, nous avons pratiqué des dosages hormonaux, en particulier d'hormone androgène. Nous avons pu constater que le taux de l'hormone n'avait pas sensiblement varié.

D'autres dosages seront à pratiquer par la suite pour essayer de déceler un résultat effectif possible, mais retardé, du traitement radiothérapique. D'autre part, les signes de virilisme ne sont guère modifiés pour le moment. L'avenir nous dira si cette thérapeutique a amélioré l'état du sujet.

Dans le cas où le résultat serait négatif, il faudra probablement envisager une intervention chirurgicale.

Une thérapeutique hormonale par des doses massives de substances œstrogènes pourrait peut-être être tentée, mais elle n'aurait probablement pas d'action curative. Nous pensons qu'on devrait la réserver à un rôle adjuvant et, en particulier, pour produire la reféminisation des caractères sexuels secondaires qui nous paraissent réversibles, les modifications n'ayant pas été jusqu'au stade de malformations caractéristiques du pseudo-hermaphrodisme.

Le pronostic de l'affection est fonction du résultat théra-

peutique. On ne doit pas dissimuler que beaucoup de tumeurs virilisantes, et en particulier de la cortico-surrénale, sont d'évolution maligne.

Ce fait doit nous faire réserver le pronostic général du syndrome de masculinisation.

CONCLUSIONS

I. — Un cas remarquable de virilisme chez une fillette de onze ans, qui s'est présenté à la Clinique chirurgicale infantile de l'Hôpital des Enfants, nous a permis d'entreprendre une étude générale du syndrome de virilisme chez la fille impubère.

II. — Les observations de ce syndrome relevées dans la littérature sont rares.

Cette affection est caractérisée par des signes de masculinisation profonde portant sur les caractères secondaires, et d'autant plus accusés que l'atteinte de l'organisme est plus précoce.

III. — On peut affirmer, avec l'appui de preuves expérimentales, que le syndrome de virilisme est sous la dépendance de la présence en excès dans l'organisme de substances androgènes.

Nous avons confirmé ce fait par l'étude des éliminations hormonales mâles dans les urines du sujet faisant l'objet de notre observation clinique de base.

IV. — Nous avons envisagé l'origine possible du dysfonctionnement hormonal; en nous aidant des examens cliniques et des examens de laboratoire dont notre sujet a été l'objet et de la considération des observations antérieures, nous pensons pouvoir nous orienter vers une étiologie plus probable cortico-surrénalienne du syndrome.

V. — Une étude comparative des hormones sexuelles et cortico-surrénales nous a montré leur étroite parenté chimique et probablement physiologique. Ceci assure un lien logique entre les troubles de la cortico-surrénale et les modifications observées sous leur influence au niveau de l'appareil génital et, en général, sur les caractères sexuels secondaires.

VI. — Une thérapeutique basée sur les considérations précédentes a été envisagée. Elle débute par un traitement radiothérapique qui pourra être suivi, selon la qualité des résultats obtenus, par une intervention plus radicale d'ordre chirurgical.

Le pronostic doit être réservé en raison de la malignité fréquente des tumeurs cortico-surrénaliennes.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
E. LOUBAT.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 Mars 1945.
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSON et HAYMAKER. — Hormone corticale dans le sang et l'urine de malades présentant un syndrome de Cushing. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, **38**, 610.

BELOT. — Etude pathogénique et thérapeutique du syndrome de virilisme de la femme pubère. Thèse médecine, Paris, 1937.

BROSTER. — Le syndrome génito-surrénal. *The Lancet*, 1934, **1**, 830.

BROSTER et VINES. — *British Medical Journal*, 1937, **1**, 662; et The adrenal cortex and intersexuality, Chapman et Hall, Londres.

BURROWS et COOK. — *Biochem. Journ.*, 1937, **31**, 950.

BUTENANDT. — *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1934, **229**, 167.

BUTLER et MARRIAN. — Isolement du prégnanetriol. *Journ. Biol. Chem.*, 1937, **119**, 565.

CALLOW. — Signification de l'excrétion des hormones sexuelles dans l'urine. *Proceedings of Roy. Soc. of Medecine*, 1938, **31**, **2**, 841.

CARTLAND et KUIZENGA. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1936, **117**, 678.

DANTCHAKOFF. — Histoire d'un coq. *Actualités Scientifiques et Industrielles*, n° 370. Hermann édit., Paris.

DEMANGE. — Les éliminations hormonales. Thèse médecine, Bordeaux, 1944.

DOISY. — Biochimie des composés œstrogènes. Dans ALLEN : Sex and internal secretions, 2e édit., p. 846.

EVERSE et DE FREMERY. — *Acta brev. Nerl. Physiol.*, 1932, **2**, 152.

GAARENSTROOM, WATERMAN et LAQUEUR. — *Acta brev. Nerl. Physiol.*, 1937, **7**.

GIROUD, SANTA et MARTINET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, 20.

GIROUD, RATSIMAMANGA et CHALOPIN. — *C. R. Soc. Biol.*, 1941, **135**, 725.

GREENE, BURRIL et IVY. — Nouveaux effets des androgènes sur le développement des rats femelles. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, **38**, 1.

GROLLMAN. — The adrenals. Williams and Wilkins, Baltimore, 1936.

HALL. — Le clitoris du rat après ovariectomie et injection d'hormones sexuelles. *The Journ. of Path. and Bacteriol.*, 1938, **47**, 19.

INGLE. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1936, **116**, 622.

HAMILTON et GARDNER. — Action des androgènes sur les rats femelles. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, **37**, 570.

KORENCHEVSKY, DENNISON et ELDRIGE. — Traitement prolongé des rats castrés et ovariectomisés par le propionate de testostérone. *Biochem. Journal*, 1937, **31**, 475.

LANG. — Tumeur masculinisante de l'ovaire. Thèse médecine, Paris, 1940.

NELSON et MERCKEL. — Effets des substances androgènes sur les rats femelles. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, **36**, 823.

NOBÉCOURT. — Enfants gynandroïdes. *Progrès Médical*, 1934, 797 et 882.

RAYNAUD. — Formation d'un urètre mâle, d'un pénis et absence de vagin chez les souris femelles intersexuées. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 503.

RICHARDSON et DOLL. — Forme juvénile du syndrome génito-surrénal. *British Medical Journal*, 1939, **1**, 501.

REICHSTEIN. — *Helvetica Chimica Acta*, 1936, **19**, 29.

RUZICKA. — *Helvetica Chimica Acta*, 1935, **18**, 61.

SANTA et VEIL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, 1172.

SWINGLE et PFIFFNER. — *Journ. Biol. Chem.*, 1934, **106**, 639.

VARANGOT (J.). — Les tumeurs de la granulosa. Arnette édit., Paris, 1937.

VARANGOT (J.). — A propos des tumeurs masculinisantes de l'ovaire. *Bull. Soc. d'Obst. et de Gyn.*, 1938, **27**, 39.

VARANGOT (J.). — Hormonothérapie gynécologique. Masson édit., Paris, 1942.

VOSS et LOEWE. — Masculinisations par les androgènes. *Klin. Wochschr.*, 1931, **10**, 1957.

WALTERS, WILDER et KEPLER. — Syndrome cortico-surrénal. Etude de dix cas. *Ann Surg.*, 1934, **100**, 670.

WIESNER. — Action de l'hormone androgène sur le clitoris des rats. *Klin. Wochschr.*, 1933, **12**, 1815.

YOUNG. — Genital abnormalities. Hermaphroditism and related adrenal diseases. William and Wilkins, Baltimore.

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174